

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-097956

(43)Date of publication of application : 31.05.1985

(51)Int.Cl.

C07D211/90
A61K 31/455
A61K 31/495
C07D211/14
C07D295/08

(21)Application number : 58-205579

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 31.10.1983

(72)Inventor : MEGURO KANJI
NAGAOKA AKINOBU

(54) DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE AND ITS PRODUCTION

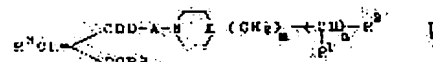
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I (R1 is H or aryl; R2 and R3 are aryl; R4 and R5 are lower alkyl; A is alkylene; X is N or CH; m and n are 0 or 1).

EXAMPLE: 2-Amino-1,4-dihydro-6-methyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridine-dicarboxylic acid 5-[2-(4-benzhydryl-1-piperazinyl)ethyl] 3-ethyl oxalate.

USE: Drug having low toxicity and strong and long-acting hypotensive, peripheral vasodilating, coronary vasodilating, cerebral vasodilating activities, etc., and useful as a preventive and remedy for circulatory diseases such as hypertension, ischemic cardiopathy (stenocardia, myocardial infarction, etc.), cerebral circulation disorder (cerebral infarction, transient ischemic attack, etc.), etc.

PREPARATION: The compound of formula I can be produced by reacting the allylidene β -ketocarboxylic acid ester of formula II with the amidinoacetic acid ester of formula III in an organic solvent.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60-97956

⑪ Int. Cl.⁴

C 07 D 211/90
A 61 K 31/455
31/495
C 07 D 211/14
295/08

識別記号

A B U
A B R

庁内整理番号

7138-4C

⑬ 公開 昭和60年(1985)5月31日

7138-4C

6917-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全8頁)

⑭ 発明の名称 ジヒドロピリジン誘導体およびその製造法

⑮ 特 願 昭58-205579

⑯ 出 願 昭58(1983)10月31日

⑰ 発 明 者 目 黒 寛 司 西宮市寿町1番24-311号

⑱ 発 明 者 永 岡 明 伸 川西市大和東1丁目45番地の8

⑲ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地

⑳ 代 理 人 弁理士 天 井 作 次

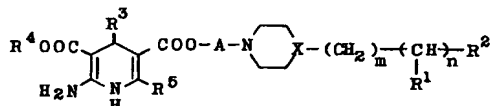
明 細 書

1. 発明の名称

ジヒドロピリジン誘導体およびその製造法

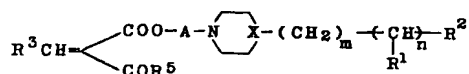
2. 特許請求の範囲

1. 一般式



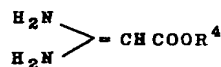
〔式中、 R^1 は水素またはアリール基を、 R^2 ,
 R^3 は同一または異なってアリール基を、 R^4 ,
 R^5 は同一または異なって低級アルキル基を、 A
はアルキレン基を、 X は N または CH を、 m , n
は 0 または 1 をそれぞれ示す〕で表わされるジヒ
ドロピリジン誘導体。

2. 一般式

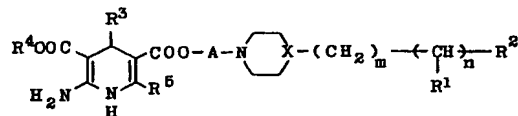


〔式中、 R^1 は水素またはアリール基を、 R^2 ,
 R^3 は同一または異なってアリール基を、 R^5 は

低級アルキル基を、 A はアルキレン基を、 X は N
または CH を、 m , n は 0 または 1 をそれぞれ示
す〕で表わされるアリジンβ-ケトカルボン酸
エステルと一般式



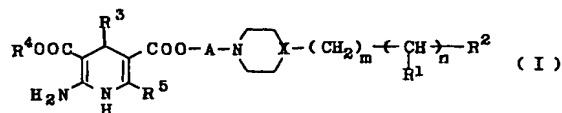
〔式中、 R^4 は低級アルキル基を示す〕で表わさ
れるアミノ酢酸エステルとを反応させることを
特徴とする一般式



〔式中、すべての記号は前記と同意義〕で表わさ
れるジヒドロピリジン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は優れた薬理活性を有する新規ジヒドロ
ピリジン誘導体に関する。更に詳しくは、本発明
は強力かつ持続性の血圧下降作用、末梢血管拡張
作用、冠動脈拡張作用、脳血管拡張作用などを有
し、医薬などとして有用な一般式



〔式中、 R^1 は水素またはアリール基を、 R^2 , R^3 は同一または異なってアリール基を、 R^4 , R^5 は同一または異なって低級アルキル基を、 A はアルキレン基を、 X は N または CH を、 m , n は0または1をそれぞれ示す〕で表わされる新規ジヒドロピリジン誘導体(I)を提供するものである。

前記一般式(I)中、 R^1 , R^2 , R^3 で示されるアリール基は同一でも異なってもよく、それぞれたとえフェニル基などがあげられる。このフェニル基は、たとえばハロゲン、ニトロ、トリフルオロメチル、低級アルキル基、低級アルコキシ基などの置換基を有していてもよい。これらの置換基はベンゼン環の任意の位置に任意の数、置換していてもよく、 R^3 の場合は、とりわけオルトまたは／およびメタ位が好ましい。

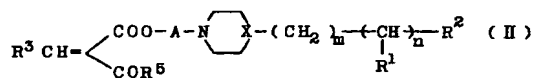
前記置換基のハロゲンとしてはフッ素、塩素、

- 3 -

であることを、 X が CH である場合は該環がピペリジン環であることをそれぞれ示す。

また m , n がそれぞれ0である場合は R^2 がピペラジンまたはピペリジン環に直結することを示す。

一般式(I)で示される本発明化合物は、一般式



〔式中、すべての記号は前記と同意義〕で表わされるアリールイデン β -ケトカルボン酸誘導体(II)と一般式



〔式中、 R^4 は前記と同意義〕で表わされるアミノ酢酸エステル誘導体(III)とを反応させることにより容易に製造することができる。

本反応は化合物(II)と化合物(III)とを有機溶媒中で反応させることによりおこなわれる。溶

- 5 -

媒、ヨウ素があげられ、とりわけフッ素または塩素が好ましく、低級アルキル基としては炭素数1-6のものが好ましく、直鎖状、分枝状のいずれであってもよく、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどがあげられ、とりわけ炭素数1-4のものが好ましい。

低級アルコキシ基としては炭素数1-3のものが好ましく、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどが例としてあげられる。

R^4 , R^5 で示される低級アルキル基としては、前述の炭素数1-6のものがあげられ、とりわけ炭素数1-4のものが好ましい。

A で示されるアルキレン基としては炭素数2-4のものが好ましく、直鎖状、分枝状のいずれでもよく、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、1,2-ジメチルエチレンなどが例としてあげられる。

X が N である場合は X を含む環はピペラジン環

- 4 -

媒としては反応に不活性なものであればいかなるものでもよく、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノールなどのアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなどのエーテル類などのほか、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが好適に用いられる。反応温度は通常20-200℃の範囲で選択されるが、用いる溶媒の沸点でおこなうのが好ましい。アミノ酢酸エステル(III)は遊離形または酸塩のいずれの形で使用でき、酸塩を用いる場合は塩基(たとえばアルカリ金属アルコレートなど)を反応系に加えることにより反応を進行させることができる。また(III)は互変異性構造である式(III')で表わす



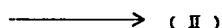
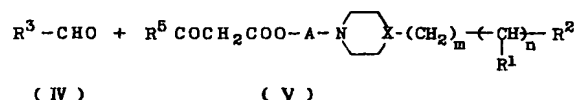
こともでき、これも本発明中に包含される。(II)および(III)を反応させる場合、それぞれを等モ

- 432 -

- 6 -

ル量ないし一方を少過剰利用することによりおこなわれる。

原料として使用されるアリーリデンβ-ケトカルボン酸エステル(II)は、次式に示すようにアルデヒド(IV)とβ-ケトカルボン酸エステル(V)とから公知の方法に従って製造できる(たとえば、Organic Reactions 第15巻、204~599頁(1967)参照)。



(式中、すべての記号は前記と同意義)。

したがって本発明の方法では、場合によっては(II)を用いる代わりに、(IV)と(V)とを同時に(III)と反応させてもよい。この場合、反応系において生じた(II)はついで(III)と反応し、目的物(I)を生成する。

また(V)は次の方法で合成することができる。

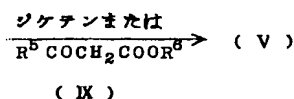
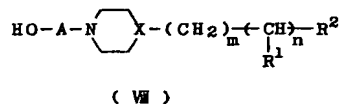
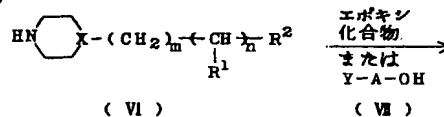
- 7 -

100℃でおこなわれる。また(VI)に(VII)を反応させて(VIII)を合成する場合は炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下におこなうのが好ましく、溶媒としては上記のもの他、アセトン、メチルエチルケトン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを適宜用い、20-100℃でおこなうことができる。式(VII)中、Yで示されるハロゲンは塩素、臭素またはヨウ素であり、Yが塩素または臭素の場合は反応促進のため、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムなどを(VII)1モルに対し約0.1-約1モル存在させておこなってもよい。

(VIII)についてジケテンまたは(IX)で表わされるβ-ケトカルボン酸エステルを反応させて(V)を合成する。(VIII)とジケテンとの反応は、該混合物を通常約40-約130℃に加熱することによりおこなわれ、この際反応に不活性な溶媒を適宜加えておこなってもよい。本反応においてはR⁵がメチルである化合物(V)が生成する。別途(V)は(VIII)と(IX)とを反応させること

- 9 -

(1)



(式中、R⁶は低級アルキル、Yはハロゲンを示し、他の記号は全て前記と同意義)

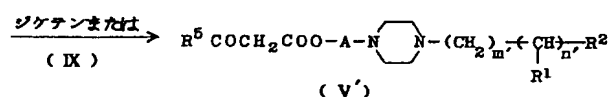
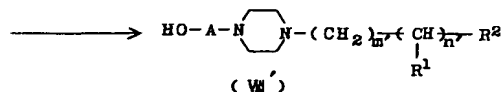
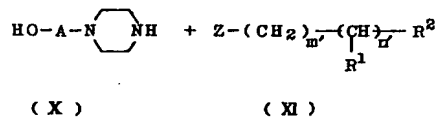
まず(VI)にA部分に対応するアルキレンを有するエポキシ化合物(例、エチレンオキシド、プロピレンオキシドなど)あるいは式(VII)で示されるハロヒドリン類とを反応させて(VIII)を合成する。(VI)とエポキシ化合物との反応は通常適宜の溶媒(例、水、メタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、20-

- 8 -

によっても製造でき、本反応はたとえばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、金属ナトリウムなどの塩基の存在下、適宜の不活性溶媒中あるいは溶媒なしで約20℃-約100℃でおこなうことができる。

(2)

XがNで、mとnが同時に0でない化合物(V)すなわち下式(V')は次のようにして製造できる。



(式中、Zは脱離基を、m', n'はそれぞれ0また

- 10 -

は1で、 m' , n' が同時に0である場合を除く)

Zで示される脱離基としては上記Yで示したと同様のハロゲンの他にメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ基などのスルホニルオキシ基が例としてあげられる。(X)と(XI)との反応は上記(I)の(VI)と(VII)との反応と、また(IV')とジケテンまたは(IX)との反応は(III)とジケテンまたは(IX)との反応と、それぞれ同様の条件下におこなうことができる。

以上の方法によって製造されるジヒドロピリジン誘導体(I)は新規化合物で、自体公知の分離精製手段、たとえば濃縮、抽出、クロマトグラフィー、再沈殿、再結晶などを適宜用いることにより任意純度のものとして採取できる。また(I)は塩基性基を有するので、公知の手段により酸付加塩とすることもできる。かかる塩としては、たとえば無機酸との塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩等)、有機酸との塩(酢酸塩、シユウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸

-11-

に分けて投与するのが望ましい。

以下に本発明化合物(I)の有効性を示す薬理試験の結果を示す。

血圧下降作用

10-11週令の雄性高血圧自然発症ラット(1群3-6匹)を使用した。血圧測定は福田メダカル社製の自動血圧測定装置(USM-105R)を使用し、ラット尾動脈の収縮期血圧を測定した。

被検化合物は5%アラビアゴム懸濁液として経口投与し(投与量は10mg/kg)、投与1, 5及び8時間後に血圧を測定した。それぞれの平均値(mmHg)を次表に示す。

化合物 (実施例番号)	収縮期血圧(mmHg)			
	投与前	1時間後	5時間後	8時間後
1	197	136	115	133
2	187	118	107	115
3	193	138	109	122
5	194	158	133	147

-13-

特開昭60-97956(4)

塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等)などがあげられる。

本発明の化合物(I)およびその塩は低毒性で、哺乳動物(例、マウス、ラット、ウサギ、犬、ネコ、サル、ヒト)において強力かつ持続性の血圧下降作用、末梢血管拡張作用、冠動脈拡張作用、脳血管拡張作用などを有し、たとえばヒトにおける高血圧症、虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞等)、脳循環障害(脳梗塞、一過性脳虚血発作等)などの循環器系疾病の予防及び治療薬などとして有用である。

化合物(I)およびその塩を上記の医薬品として用いる場合適宜の薬学的に許容される担体を賦形剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。投与量は投与ルート、症状、患者の体重あるいは年齢などによっても異なるが、たとえば成人の高血圧症患者に経口投与する場合は0.05-20mg/kg体重/日、好ましくは0.1-4mg/kg体重/日を1日1-数回

-12-

以下に実施例および参考例をあげ、本発明を更に具体的に説明する。以下の実施例に示す融点はすべて熱板法で測定し未補正。

実施例1

(1) m-ニトロベンズアルデヒド(1.67g), アセト酢酸 2-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)エチル(4.20g), ベンゼン(40ml)及びピペリジン(0.05g)の混合物をDean-Stark装置を用いて水分を除きながら4時間加熱還流した。水洗、乾燥(MgSO₄)後溶媒を留去し、残留物をシリカゲル(100g)のカラムで精製[エチルエーテル-酢酸エチル(10:1, v/v)で溶出]することにより、2-(3-ニトロベンジリデン)アセト酢酸 2-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)エチルを油状物として得た。収量4.37g。NMR(CDCl₃) δ : 2.38(3H, s, COCH₃), 4.14~4.53(3H, m, -COOCH₂CH₂-, >N-CH<), 7.10~8.75(14H, m)

(2) 2-(3-ニトロベンジリデン)アセト酢酸

-14-

-434-

2-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)エテル(4.37g), 塩酸アミジノ酢酸エテル(1.42g)の無水エタノール(10ml)溶液中に、ナトリウム(0.20g)を無水エタノール(10ml)に溶解して調製したナトリウムエチレート溶液を還流下に、かき混ぜながら滴加した。約15分で加え、さらに5分間加熱還流後生じたNaClをろ去し、母液を減圧下に濃縮した。残留物をシリカゲル(120g)のカラムで精製し、エチルエーテル-酢酸エテル(10:1, v/v)で溶出する画分から2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 5-(2-(4-(4,4'-ジメチルベンズヒドリル)-1-ピペラジニル)エテル)3-エテル シュウ酸塩: 融点180-182°C

元素分析値 $C_{35}H_{39}N_5O_6 \cdot C_2H_2O_4$ として
計算値 C, 62.09; H, 5.77; N, 9.78
実験値 C, 62.47; H, 6.09; N, 9.57

以下実施例1と同様にして以下に示す化合物を得た。

実施例2

2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 5-(2-(4-(4,4'-ジメチルベンズヒドリル)-1-ピペラジニル)エテル)3-エテル シュウ酸塩: 融点180-182°C

元素分析値 $C_{37}H_{43}N_5O_6 \cdot C_2H_2O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として
計算値 C, 62.22; H, 6.16; N, 9.30
実験値 C, 62.43; H, 6.03; N, 9.18

実施例3

2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 5-(2-(4-(4,4'-ジフルオロベンズヒドリル)-1-ピペラジニル)エ

-15-

テル)3-イソプロピル シュウ酸塩: 融点143-144°C

元素分析値 $C_{36}H_{39}F_2N_5O_6 \cdot C_2H_2O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として

計算値 C, 58.91; H, 5.46; N, 9.04

実験値 C, 59.14; H, 5.32; N, 8.92

実施例4

2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 5-(2-(4-(2,2-ジフェニルエテル)-1-ピペラジニル)エテル)3-エテル シュウ酸塩: 融点206-208°C

元素分析値 $C_{35}H_{41}N_5O_6 \cdot C_2H_2O_4$ として

計算値 C, 62.54; H, 5.94; N, 9.60

実験値 C, 62.90; H, 5.91; N, 9.28

実施例5

2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 5-(2-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)エテル)3-エテル シュウ酸塩:

-17-

特開昭60-97956(5)

元素分析値 $C_{35}H_{39}N_5O_6 \cdot C_2H_2O_4$ として

計算値 C, 62.09; H, 5.77; N, 9.78

実験値 C, 62.47; H, 6.09; N, 9.57

以下実施例1と同様にして以下に示す化合物を得た。

実施例2

2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 5-(2-(4-(4,4'-ジメチルベンズヒドリル)-1-ピペラジニル)エテル)3-エテル シュウ酸塩: 融点180-182°C

元素分析値 $C_{37}H_{43}N_5O_6 \cdot C_2H_2O_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として

計算値 C, 62.22; H, 6.16; N, 9.30

実験値 C, 62.43; H, 6.03; N, 9.18

実施例3

2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 5-(2-(4-(4,4'-ジフルオロベンズヒドリル)-1-ピペラジニル)エ

-16-

融点153-155°C

元素分析値 $C_{36}H_{40}N_4O_6 \cdot C_2H_2O_4$ として

計算値 C, 63.86; H, 5.92; N, 7.84

実験値 C, 63.87; H, 5.89; N, 7.73

実施例6

2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 5-(2-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)エテル)3-エテル: 淡黄色粉末 IR (Nujol) cm^{-1} : 3450, 3325, 1700, 1685, 1670. NMR (CDCl₃) δ : 1.16(3H, t, J=7.2Hz), 2.24(3H, s), 2.39(8H, broad), 2.52(2H, t, J=6.6Hz), 3.87-4.23(5H, m), 4.89(1H, s), 6.14(2H, s, NH₂), 6.67(1H, s, NH), 7.08-7.53(14H, m)

元素分析値 $C_{36}H_{39}F_3N_4O_4$ として

計算値 C, 66.65; H, 6.06; N, 8.64

実験値 C, 66.81; H, 6.16; N, 8.60

実施例7

-18-

2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 5-(2-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル)エチル)3-イソプロピル: 淡黄色粉末 IR (Nujol) cm^{-1} : 3440, 3315, 1700, 1670 NMR(CDCl_3) δ : 1.00(3H, d, J=6Hz), 1.20(3H, d, J=6Hz), 2.22(3H, s), 2.40(8H, broad), 2.52(2H, t, J=6Hz), 4.10(2H, t, J=6Hz), 4.17(1H, s), 4.87(1H, s), 4.88(1H, m), 6.17(2H, broad s, NH_2), 6.75(1H, s, NH), 7.0-7.55(14H, m)
 元素分析値 $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ として
 計算値 C, 67.05; H, 6.24; N, 8.45
 実験値 C, 67.06; H, 6.27; N, 8.47

実施例 8

2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 5-(2-(4-(4,4'-ジクロルベンズヒドリル)-1-ピペラジニル)エチル)

-19-

3315, 1670 NMR(CDCl_3) δ : 1.20(3H, t, J=6.9Hz), 2.30(3H, s), 2.47-2.74(6H, m), 2.99-3.23(4H, m), 4.06(2H, q, J=6.9Hz), 4.18(2H, t, J=6Hz), 5.00(1H, s), 6.32(2H, broad s, NH_2), 6.65-8.18(8H, m), 6.97(1H, s, NH)
 元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_6$ として
 計算値 C, 59.00; H, 5.66; N, 12.29
 実験値 C, 58.69; H, 5.30; N, 11.98

実施例 11

2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 3-イソプロピル 5-(2-(4-(2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル)エチル)シュウ酸塩: 融点 157-160°C
 元素分析値 $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_6 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ として
 計算値 C, 58.80; H, 6.01; N, 10.71
 実験値 C, 58.56; H, 6.00; N, 10.59

参考例 1

(1) 1-ピペラジニエタノール (11.4g),

ル) 3-エチル 2塩酸塩: 融点 174-175°C
 元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として
 計算値 C, 53.51; H, 5.26; N, 8.92
 実験値 C, 53.58; H, 5.21; N, 8.85

実施例 9

2-アミノ-4-(2,3-ジクロルフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボン酸 5-(2-(4-(4,4'-ジクロルベンズヒドリル)-1-ピペラジニル)エチル) 3-エチル 3塩酸塩: 融点 187-188°C

元素分析値 $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 3\text{HCl}$ として
 計算値 C, 50.78; H, 4.75; N, 6.77
 実験値 C, 50.69; H, 4.78; N, 6.70

実施例 10

2-アミノ-1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 5-(2-(4-(3-クロルフェニル)-1-ピペラジニル)エチル) 3-エチル: 黄色粉末 IR (Nujol) cm^{-1} : 3450,

-20-

粉末炭酸カリ (24.3g), N,N-ジメチルホルムアミド (100ml) の混合物中にかき混ぜながら臭化ベンズヒドリル (21.7g) を滴下した。室温で2時間かき混ぜた後水で希釈し、エチルエーテルで抽出した。エチルエーテル層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマト (ヘキサン-酢酸エチル (2:1) で溶出) で精製し、4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニエタノールの油状物を 21.9g (84.2%) 得た。IR (Neat): 3380 cm^{-1} NMR(CDCl_3) δ : 2.46(10H, broad s), 3.57(2H, t, J=6.5), 4.20(1H, s), 7.03-7.45(12H, m)

同様にしてつぎの化合物を得た。

4-(4,4'-ジフルオロベンズヒドリル)-1-ピペラジニエタノール: 油状物 IR (Neat): 3380 cm^{-1} NMR(CDCl_3) δ : 2.2-2.7(10H, m), 3.54(2H, t, J=6), 4.18(1H, s), 6.8-7.4(8H, m)
 4-(4,4'-ジクロルベンズヒドリル)-1-

ピペラジンエタノール：油状物 IR (Neat) :
 3400 cm^{-1} NMR (CDCl₃) δ : 2.2-2.6 (10H, m), 2.82 (1H, s, OH), 3.53 (2H, t, J=6), 4.14 (1H, s), 7.23 (8H, s)

4-(4,4'-ジメチルベンズヒドリル)-1-
 ピペラジンエタノール：油状物 IR (Neat):
 3400 cm^{-1} NMR (CDCl₃) δ : 2.24 (6H, s),
 2.2-2.7 (10H, m), 3.54 (2H, t, J=6),
 4.21 (1H, s), 6.9-7.3 (8H, m)

(2) 4-ベンズヒドリル-1-ピペラジンエタノール (18.1g) にジケテン (5.1g) を加え、70-80℃で1.5時間かき混ぜながら加熱した後、シリカゲルクロマト (ヘキサン-酢酸エチル (3:2) で溶出) で精製し、アセト酢酸 2-(4-ベンズヒドリル-1-ピペラジニル) エチルを油状物として得た。収量 17.1g (73.6%) IR (Neat): 1730, 1715 cm^{-1} NMR (CDCl₃) δ : 2.22 (3H, s), 2.43 (10H, broad), 3.39 (2H, s), 4.18 (1H, s), 4.20 (2H, t, J=6), 6.64-7.73

-23-

d, J=9), 7.27 (4H, d, J=9)

参考例 2

(1) 1-(3-クロルフェニル)ピペラジン塩酸塩 (5g), 粉末炭酸カリウム (12g), N,N-ジメチルホルムアミド (35ml) の混合物中に、かき混ぜながらエチレンブROMヒドリン (5.4g) を滴下した。室温でさらに一夜かき混ぜた後水 100ml で希釈し、エチルエーテルで抽出した。エチルエーテル層は飽和食塩水で洗浄し、Na₂BO₄ で乾燥後溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマト (酢酸エチル-メタノール (4:1) で溶出) で精製し、4-(3-クロルフェニル)-1-ピペラジンエタノールの油状物を 4.06g (78.6%) 得た。IR (Neat): 3380 cm^{-1} NMR (CDCl₃) δ : 2.47-2.79 (6H, m), 3.06-3.35 (5H, m), 3.68 (2H, t, J=5.5 Hz), 6.65-7.48 (4H, m)

同様にしてつぎの化合物を得た。

4-(2-メチルフェニル)-1-ピペラジンエタノール：油状物

(10H, m)

同様にしてつぎの化合物を得た。

アセト酢酸 2-[4-(4,4'-ジフルオロベンズヒドリル)-1-ピペラジニル]エチル：油状物 IR (Neat): 1740, 1715 cm^{-1} NMR (CDCl₃) δ : 2.25 (3H, s), 2.2-2.7 (10H, m), 3.40 (2H, s), 4.18 (1H, s), 4.25 (2H, t, J=6), 6.8-7.5 (8H, m),

アセト酢酸 2-[4-(4,4'-ジクロルベンズヒドリル)-1-ピペラジニル]エチル：油状物 IR (Neat): 1740, 1715 cm^{-1} NMR (CDCl₃) δ : 2.23 (3H, s), 2.3-2.8 (10H, m), 3.42 (2H, s), 4.17 (1H, s), 4.23 (2H, t, J=6), 7.28 (8H, s)

アセト酢酸 2-[4-(4,4'-ジメチルベンズヒドリル)-1-ピペラジニル]エチル：油状物 IR (Neat): 1740, 1715 cm^{-1} NMR (CDCl₃) δ : 2.23 (3H, s), 2.25 (6H, s), 2.3-2.8 (10H, m), 3.40 (2H, s), 4.12 (1H, s), 4.23 (2H, t, J=6), 7.03 (4H,

-24-

(2) (1)で得た4-フェニル-1-ピペラジンエタノール類を参考例1-(2)と同様にジケテンと反応させることによりつぎの化合物を得た。


アセト酢酸 2-[4-(3-クロルフェニル)-1-ピペラジニル]エチル：油状物 IR (Neat): 1740, 1715 cm^{-1} NMR (CDCl₃) δ : 2.24 (3H, s), 2.50-2.82 (7H, m), 3.06-3.13 (4H, m), 3.44 (2H, s), 4.28 (2H, t), 6.60-7.36 (4H, m)

アセト酢酸 2-[4-(2-メチルフェニル)-1-ピペラジニル]エチル：油状物

参考例 3

(1) 1-(2,2-ジフェニルエチル)ピペラジン (4.30g), 炭酸カリ (6.7g), N,N-ジメチルホルムアミド (20ml) の混合物中に、かき混ぜながらエチレンブROMヒドリン (4.03g) を滴加した。混合物を室温で一夜かくはん後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、Na₂BO₄ で乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルクロマトに

特開昭60-97956(8)


付し、エチルエーテル-酢酸エチル-メタノール
(10:2:1, v/v) で溶出することにより
4-(2,2-ジフェニルエチル)-1-ピペラ
ジネタノールを油状物として得た。収量
4.24g。NMR(CDCl₃) δ: 2.45(1H, broad s, , -CH₂CH₂N< および
OH), 2.96(2H, d, J=7.5Hz, >CHCH₂N<),
3.55(2H, t, J=5.7Hz, -OCH₂CH₂N<),
4.18(1H, t, J=7.5Hz, >CHCH₂-),
7.24(10H, s, アリールH)

(2) (1)で得た4-(2,2-ジフェニルエチル)-
1-ピペラジネタノール(4.23g)中に、
60℃でかき混ぜながらジケテン(1.26g)
を滴加した。その後、80℃でさらに1時間加熱
かくはんした。反応混合物をシリカゲルクロマト
に付し、エチルエーテル-酢酸エチル(5:1,
v/v)で溶出することによりアセト酢酸 2-
[4-(2,2-ジフェニルエチル)-1-ピペ
ラジニル]エチルを油状物として得た。収量
4.52g。IR(Neat) cm⁻¹: 1740, 1710。

-27-

1, v/v)で溶出することにより4-ジフェ
ニルメチル-1-ピペリジネタノールを油状物
として得た。収量1.08g(91.9%)
IR(Neat) cm⁻¹: 3380。NMR(CDCl₃) δ:
1.0-2.2(7H, m), 2.49(2H, t, J=
6Hz), 2.70-3.0(2H, m), 3.04(1H,
broad s, OH), 3.48(2H, d, J=11.4Hz),
3.56(2H, t, J=6Hz), 6.9-7.5(10H, m)
(2) 4-ジフェニルメチル-1-ピペリジネタ
ノール(1.04g)のトルエン(2ml)溶液中
にジケテン(0.33ml)を70℃で加え、さら
に70℃で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧下に留
去し、残留物をシリカゲルクロマトで精製〔ヘキ
サン-酢酸エチル(2:3, v/v)することによ
りアセト酢酸 2-(4-ジフェニルメチルピ
ペリジノ)エチルを油状物として得た。収量
1.23g(92.1%)。IR(Neat) cm⁻¹:
1740, 1720。NMR(CDCl₃) δ: 1.1-2.1
(7H, m), 2.23(3H, s), 2.58(2H, t, J=
6Hz), 2.85(2H, m), 3.48(2H, d, J=

-29-

NMR(CDCl₃) δ: 2.24(3H, s, CH₃), 2.44
(8H, broad s, , 2.57(2H, t,
J=6Hz, -CH₂CH₂N<), 2.95(2H, d, J=
7.5Hz, >NCH₂CH<), 3.42(2H, s,
-COCH₂CO-), 4.17(1H, t, J=7.5Hz,
>NCH₂CH<), 4.22(2H, t, J=6Hz,
-CH₂CH₂N<), 7.20(10H, s, アリールH)。

元素分析値 C₂₄H₃₀N₂O₃ として

計算値 C 73.07, H 7.66, N 7.10

実験値 C 73.08, H 7.58, N 7.10

参考例 4

(1) 4-ジフェニルメチルピペリジン(1g),
粉末炭酸カリウム(1.1g)及びN,N-ジメ
チルホルムアミド(10ml)の混合物中に、かき
混ぜながらエチレンブROMヒドリン(0.37ml)
を滴加し、室温でさらに4時間かき混ぜた。沈
ろろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後水を加えてジ
クロルメタンで抽出した。ジクロルメタン層を水
洗、乾燥(Mg SO₄)後溶媒を留去し、残留物を
シリカゲルクロマトで精製〔CH₂Cl₂-MeOH(25:

-28-

10.8Hz), 3.40(2H, s), 4.22(2H, t,
J=6Hz), 6.9-7.3(10H, m)

代理人 井理士 天井作次



-438-

-30-